

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.012

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.012

他汀类药物对急性缺血性脑卒中患者血小板聚集功能的影响

刘舒扬¹, 张建刚², 苏钰³, 朱曼⁴

(1. 安阳市人民医院临床药学科, 河南 安阳 455000; 2. 安阳市人民医院神经内科, 河南 安阳 455000;
3. 安阳市人民医院药理实验室, 河南 安阳 455000; 4. 安阳市肿瘤医院检验科, 河南 安阳 455000)

[摘要] 目的: 探讨他汀类药物及其治疗强度对急性缺血性脑卒中患者血小板聚集功能的影响。方法: 随机选取安阳市人民医院60例急性脑梗死患者, 观察组(36例)为入院前已接受他汀类药物并继续应用他汀类治疗者, 对照组(24例)为3个月内从未接受过任何他汀类药物者。对两组患者进行动态血小板功能检测, 观察他汀类药物对血小板聚集功能的影响。为进一步观察他汀类治疗强度对血小板聚集功能的影响, 将观察组按照接受他汀类药物的治疗强度分为中等强度和高强度两个亚组, 分别进行动态血小板功能检测。结果: 观察组和对照组患者花生四烯酸(AA)诱导下的血小板最大聚集率(AA-MAR)分别为 21.56 ± 12.02 和 29.43 ± 21.60 , 差异无统计学意义($t=1.625$, $P=0.114$); 观察组和对照组患者二磷酸腺苷(ADP)诱导下的血小板最大聚集率(ADP-MAR)分别为 25.31 ± 12.38 和 34.50 ± 13.50 , 差异具有统计学意义($t=2.717$, $P=0.009$)。应用他汀类药物与ADP-MAR水平呈显著性负相关($P=0.006$)。未发现他汀治疗强度与血小板聚集率的相关性。结论: 他汀类药物显著降低ADP-MAR, 未观察到他汀对AA-ADP的影响, 以及他汀治疗强度对血小板聚集功能的影响。

[关键词] 他汀类; 急性缺血性脑卒中; 血小板聚集率; 花生四烯酸; 二磷酸腺苷

Effect of statins on platelet aggregation function in patients with acute ischemic stroke

LIU Shuyang¹, ZHANG Jiangan², SU Yu³, ZHU Man⁴

(1. Department of Clinical Medicine, Anyang People's Hospital, Anyang Henan 455000; 2. Department of Neurology, Anyang People's Hospital, Anyang Henan 455000; 3. Department of Clinical Pharmacy, Anyang People's Hospital, Anyang Henan 455000; 4. Department of Laboratory Medicine, Anyang Cancer Hospital, Anyang Henan 455000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects of statins and their treatment intensity on platelet aggregation in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** Sixty patients with acute cerebral infarction in Anyang People's Hospital were randomly selected. The observation group (36 cases) were those who had received statins before admission and continued to be treated with statins, and the control group (24 cases) had never received anything within 3 months. Dynamic platelet function tests were performed on two groups of patients to observe the effect of statins on platelet aggregation. In order to further observe the effect of statin treatment intensity on platelet aggregation

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-26

通信作者 (Corresponding author): 刘舒扬, Email: Dqyangzizi@163.com

function, the observation group was divided into two subgroups of medium intensity and high intensity according to the intensity of statin treatment, and dynamic platelet function tests were performed respectively.

Results: The maximum platelet aggregation rate (AA-MAR) induced by arachidonic acid in the observation group and the control group were 21.56 ± 12.02 and 29.43 ± 21.60 , respectively, and the difference was not statistically significant ($t=1.625$, $P=0.114$); The maximum platelet aggregation rate (ADP-MAR) induced by adenosine diphosphate in the observation group and control group were 25.31 ± 12.38 and 34.50 ± 13.50 , respectively, and the difference was statistically significant ($t=2.717$, $P=0.009$). The results of correlation analysis showed that the use of statins was significantly negatively correlated with ADP-MAR levels ($P=0.006$). No correlation between the intensity of statin treatment and platelet aggregation rate was found. **Conclusion:** Statins can significantly reduce ADP-MAR. The effect of statin on AA-ADP and the effect of statin treatment intensity on platelet aggregation function have not been observed.

Keywords statins; acute ischemic stroke; platelet aggregation rate; arachidonic acid; adenosine diphosphate

随着我国人口老龄化程度增加,缺血性脑卒中成为我国慢性疾病中发病率最高的疾病。缺血性脑卒中的病因复杂,根据国际最新的TOAST分型标准,大动脉硬化性卒中成为临床最常见的类型。大动脉硬化性卒中的疾病机制与血小板介导的动脉血栓形成和动脉粥样硬化有紧密的相关性,且口服抗血小板药物的疗效因受到基因多态性、药物代谢特点以及相互作用从而显现出明显的临床反应多样和个体差异性^[1]。因此,在缺血性脑卒中发病急性期进行血小板聚集功能检测对疾病诊断和临床治疗方案有着重要的指导意义。

《中国急性缺血性脑血管病治疗指南2018》^[2]提到:他汀类药物可改善急性缺血性脑卒中患者预后。发病后应尽早对动脉粥样硬化性脑梗死患者使用他汀药物开展二级预防,他汀药物的治疗强度需个体化决定。有研究^[3]显示在一级预防研究中,他汀类药物的使用与颅内出血风险的增加无关;在先前有脑血管事件的患者中,高剂量他汀类药物可能导致非致命性出血性中风的发生率增加。为进一步探究他汀类药物与缺血性脑卒中出血事件的相关性,本文将AA-MAR和ADP-MAR作为评估血小板聚集功能和出血风险的指标,系统分析了应用他汀类药物以及他汀治疗强度对血小板聚集功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

随机选取安阳市人民医院自2020年3月至9月期间急性脑梗死患者共60例。纳入标准:1)符合《中国急性缺血性脑血管病治疗指南2018》急性

缺血性脑卒中诊断标准者。①急性起病;②局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③影像学出现责任病灶或症状体征持续24 h以上;④排除非血管性病因;⑤脑CT/MRI排除脑出血。2)发病时间 ≤ 5 d的急性期患者。3)应用常规剂量的双联抗血小板药物(拜阿司匹林+硫酸氢氯吡格雷片) ≥ 3 d者。排除标准:1)凝血功能异常,或血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 或 $> 300 \times 10^9/L$ 者;2)入院后接受动脉支架置入或动脉取栓手术者;3)应用除上述抗血小板方案外的其他药物者。

1.2 仪器与试剂

多参数血小板功能分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司, PL-16)、移液器 $100 \sim 1\,000 \mu L$ (德国thermo公司)、低温冰箱(中科美菱低温科技股份有限公司, DW-FL270)、医用冷藏箱(中科美菱低温科技股份有限公司, YC-260L)。

AA血小板聚诱剂(江苏英诺华医疗技术有限公司, 批号: 191016)、ADP血小板聚诱剂(江苏英诺华医疗技术有限公司, 批号: 190927)。

1.3 试验方法和评价标准

将所选取的60例急性脑梗死患者按其是否应用他汀类药物分为两组。观察组(36例)为入院前已接受他汀类药物并继续应用该类药物治疗者,对照组(24例)为3个月内从未接受过任何他汀类药物治疗者。对两组患者进行动态血小板功能检测,检测时间窗为发病后第5~7天,且接受他汀药物治疗 ≥ 5 d。比较两组患者的AA-MAR和ADP-MAR。

为了进一步观察他汀类治疗强度对血小板聚集功能的影响, 将观察组按照接受他汀类药物治疗的剂量水平分为中等强度和高强度两个亚组。分别对两亚组患者进行动态血小板功能检测, 检测方法和条件同前。比较两组患者的AA-MAR和ADP-MAR。

他汀治疗强度评价标准参照《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》。1) 高强度治疗: 接受阿托伐他汀40~80 mg/d或瑞舒伐他汀20 mg/d治疗的患者; 2) 中等强度治疗: 接受阿托伐他汀10~20 mg/d或瑞舒伐他汀5~10 mg/d治疗的患者。

1.4 检测方法

用3.8%浓度柠檬酸钠双层抗凝管采集患者静脉血2~3 mL, 在室温(24±4 °C)下精密量取300 μL血样上机, 在每份血样中加入AA或ADP聚诱剂30 μL进行反应, 以5个点连续记录血小板动态聚集过程, 并报告血小板最大聚集率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 t 检验; 计数资料用%表示, 采用卡方检验; 相关性分析采用Spearman秩相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

将观察组和对照组患者的一般情况进行比较。结果显示, 观察组和对照组间性别、年龄、血小板计数、冠心病、糖尿病和吸烟史的差异无统计学意义; 高血压病史在两组患者中存在显著性差异($P < 0.001$)。对观察组中他汀治疗的两个亚组进行比较, 结果显示中等强度和高强度他汀治疗的两个亚组之间性别、年龄、血小板计数以及高血压、冠心病和吸烟史等基础病史的差异无统计学意义, 但两亚组糖尿病史有显著性差异($P = 0.015$; 表1, 表2)。

2.2 他汀类药物对血小板聚集功能的影响

两组患者的AA-MAR和ADP-MAR满足正态分布($P = 0.200$; $P = 0.200$), 对观察组和对照组患者的AA-MAR和ADP-MAR进行统计分析。结果显示: 观察组和对照组患者的AA-MAR分别为21.56±12.02和29.43±21.60, 差异无统计学意义($t = 1.625$, $P = 0.114$); 观察组和对照组患者的ADP-MAR分别为25.31±12.38和34.50±13.50, 差异具有统计学意义($t = 2.717$, $P = 0.009$)。相关性分析结果显示, 应用他汀类药物与ADP-MAR水平呈显著性负相关($P = 0.006$, 表3)。

表1 观察组和对照组一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions between observation group and control group

组别	性别 (男/女)/例	年龄/岁	血小板计数/ $\times 10^9/L$	高血压 (无/有)/例	冠心病 (无/有)/例	糖尿病 (无/有)/例	吸烟史 (无/有)/例
观察组	27/9	61.88 ± 12.90	189.78 ± 86.40	5/31	4/32	4/32	7/29
对照组	18/6	60.50 ± 13.09	167.08 ± 74.38	10/14	3/21	5/19	5/19
t/χ^2	0.000	0.406	1.052	7.110	1.020	3.055	0.205
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 不同强度他汀治疗亚组的一般情况比较

Table 2 Comparison of general conditions of different between intensity statin treatment subgroups

组别	性别 (男/女)/例	年龄/岁	血小板计数/ $\times 10^9/L$	高血压 (无/有)/例	冠心病 (无/有)/例	糖尿病 (无/有)/例	吸烟史 (无/有)/例
中等强度亚组	18/8	61.88 ± 8.90	197.27 ± 64.26	3/23	3/23	2/24	5/21
高强度亚组	7/3	61.90 ± 16.53	170.3 ± 88.47	2/8	1/9	2/8	2/8
t/χ^2	0.032	0.002	2.190	2.296	2.880	5.908	0.060
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.3 他汀治疗强度对血小板聚集功能的影响

将观察组按照他汀类治疗强度级别分为中等强度和高强度两个亚组。两亚组患者的AA-MAR和ADP-MAR满足正态分布($P=0.252$, $P=0.248$)。对两亚组患者的血小板聚集率进行分析。结果显示, 两亚组患者AA-MAR($t=1.955$, $P=0.059$)和ADP-MAR($t=0.002$, $P=0.998$)的差异均无统计学意义, 提示不同他汀的治疗强度与血小板聚集率无显著相关性(表4)。

表3 他汀类药物与血小板聚集率的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between statins and platelet aggregation rate

组别	AA-MAR/%	ADP-MAR/%
观察组	21.56 ± 12.02	25.31 ± 12.38
对照组	29.43 ± 21.60	34.50 ± 13.50
t	1.625	2.717
P_1	>0.05	<0.05
r	-0.129	-0.349**
P_2	>0.01	<0.01

**在置信度(双侧)是0.01时, 相关具有显著性。

**When the confidence level (two-sided) is 0.01, the correlation is significant.

表4 他汀治疗强度与血小板聚集率的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of statin treatment intensity and platelet aggregation rate

组别	AA-MAR/%	ADP-MAR/%
中等强度组	23.18 ± 13.65	25.31 ± 12.80
高强度组	17.35 ± 4.14	25.30 ± 11.89
t	1.955	0.002
P_1	>0.05	>0.05
r	0.628	0.89
P_2	>0.01	>0.01

3 讨论

血小板聚集是动脉血栓形成的重要机制之一, 血小板功能检测对缺血性脑卒中中等血栓性疾病的治疗和预防有重要价值。但由于检测技术的限制, 超过95%的患者及高风险人群未经血小板聚

集功能检测^[4]。目前临床中尚未能证实某种检测方法和手段是用来评估血小板功能的金标准, 血小板聚集功能检测和血栓弹力图因各有优势而被推荐为联合评估方法^[5]。孙彬等^[6]的研究显示: PL多参数血小板功能分析仪与LTA法、VerifyNow法等相关性良好, 可以作为血小板聚集功能检测的新方法。

本文研究结果显示: 他汀类药物与ADP-MAR呈负相关, 且观察组的MAR水平均低于对照组; 研究未观察到他汀对AA-MAR以及他汀治疗强度对血小板功能的影响。其他汀类治疗强度与血小板聚集率无显著相关性。这进一步证实他汀类药物在治疗急性缺血性脑卒中时可能产生协同抗栓能力和远期获益。

在他汀类药物抑制胆固醇合成的关键步骤中, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMGCoA)还原酶将HMGCoA转化为甲羟戊酸。由于甲羟戊酸途径还影响内皮功能, 炎症反应和凝血, 而动脉粥样硬化与内皮功能损伤、炎症因子表达和血栓团块形成直接相关, 而AA和ADP可能与其相关性最大的介质^[7]。Pinal-Fernandez等^[8]认为他汀类药物可通过减少组织因子的表达和血小板聚集来减少凝血酶的形成, 从而减少血凝块的形成。观察性研究^[9]表明, 接受他汀类药物治疗的患者出血性中风的风险可能增加。血液胆固醇水平与出血性卒中的发生率负相关, 特别是在伴有高血压的患者中。但是, 他汀类药物对降低缺血性卒中风险的获益明显高于增加出血性卒中所带来的影响^[10]。另一研究^[11]显示: 他汀类药物自身存在抗血小板聚集或因降脂之外的获益机制。

由于本文所纳入的观察病例数量和随访时间有限, 未能观察到不同品种的他汀类药物对血小板聚集功能以及患者远期出血事件发生率的影响; 同时因就诊时间窗所限, 未能对观察组的基础血小板功能进行检测, 将在进一步完善实验设计和扩大研究群体后继续研究。

参考文献

1. 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板药物治疗反应多样性和临床处理的中国专家建议2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12): 986-989.
Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert advice on the diversity of antiplatelet drug treatment response and clinical management 2014[J]. Chinese Journal of Cardiovascular

- Diseases, 2014, 42(12): 986-989.
2. 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑血管病治疗指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Medical Association Neurology Branch. Guidelines for the treatment of acute ischemic cerebrovascular disease in China 2018[J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
 3. Aznaouridis K, Masoura C, Vlachopoulos C, et al. Statins in stroke[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(33): 6174-6185.
 4. 徐婉茹. 检测血小板聚集功能评估拜阿司匹林和氯吡格雷治疗缺血性脑血管病的药物敏感性和耐药性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(14): 1574-1579.
XU Wanru. Detection of platelet aggregation function to evaluate the drug sensitivity and drug resistance of aspirin and clopidogrel in the treatment of ischemic cerebrovascular disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2019, 22(14): 1574-1579.
 5. 楚杜武, 任军伟, 丛玉隆. 血小板聚集功能检测方法及参数的探讨与研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 48-50.
CHU Duwu, REN Junwei, CONG Yulong. Discussion and research on detection methods and parameters of platelet aggregation function[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(16): 48-50.
 6. 孙彬, 周杏, 朱蕾等. 新型血小板功能分析仪PL-11监测血小板聚集功能的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(6): 569-572.
SUN Bin, ZHOU Xing, ZHU Lei, et al. Application value of new platelet function analyzer PL-11 in monitoring platelet aggregation function[J]. Marker Immunoassay and Clinic, 2015, 22(6): 569-572.
 7. 冯尧, 肖成华, 陆军, 等. 颅内动脉粥样硬化性卒中老年患者血小板聚集功能检测的意义[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(2): 84-87.
FENG Yao, XIAO Chenghua, LU Jun, et al. Significance of platelet aggregation function detection in elderly patients with intracranial atherosclerotic stroke[J]. Journal of Xuzhou Medical University, 2019, 39(2): 84-87.
 8. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons[J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(10): 398-402.
 9. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Prospective studies c. blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths[J]. Lancet, 2007, 370: 1829-1839.
 10. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 380: 581-590.
 11. Santons MT, Fuset MP, Ruano M, et al. Effect of atorvastatin on platelet thromboxane A(2) synthesis in aspirin-treated patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 1618-1623.

本文引用: 刘舒扬, 张建刚, 苏钰, 朱曼. 他汀类药物对急性缺血性脑卒中患者血小板聚集功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1052-1056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.012

Cite this article as: LIU Shuyang, ZHANG Jiangan, SU Yu, ZHU Man. Effect of statins on platelet aggregation function in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 1052-1056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.012